

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 519**

21 Número de solicitud: 201530720

51 Int. Cl.:

**A61K 31/517** (2006.01)

**C07D 239/91** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**22.05.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**31.08.2015**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

**09.02.2016**

Fecha de la concesión:

**26.02.2016**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**04.03.2016**

73 Titular/es:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES  
CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)  
C/ Serrano, 117  
28006 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**GIL AYUSO-GONTAN, Carmen Belén;  
MARTÍNEZ GIL, Ana;  
GARCÍA FERNÁNDEZ, Ana Maria y  
PÉREZ FERNÁNDEZ, Daniel Ignacio**

74 Agente/Representante:

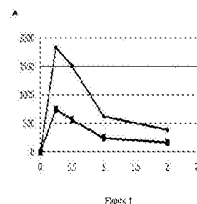
**DURÁN MOYA, Luis Alfonso**

54 Título: **Quinazolinas S-sustituidas y sus aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por PDE7**

57 Resumen:

Quinazolinas S-sustituidas y sus aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por PDE7.

La presente invención se refiere a una familia de derivados de quinazolinas S-sustituidas que presentan actividad inhibitoria de la enzima fosfodiesterasa 7 (PDE7), útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por dicha enzima, especialmente enfermedades inflamatorias, neurodegenerativas, neurológicas, psiquiátricas y/o autoinmunes.



ES 2 544 519 B1

## DESCRIPCIÓN

Quinazolininas S-sustituidas y sus aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por PDE7

5

La presente invención se refiere a una familia de derivados de quinazolininas S-sustituidas que presentan actividad inhibitoria de la enzima fosfodiesterasa 7 (PDE7) específica o selectiva, sin inhibir de forma significativa otras fosfodiesterasas, tales como la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). Por tanto, los derivados de quinazolinina S-sustituidos de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por dicha enzima PDE7, especialmente enfermedades inflamatorias, neurodegenerativas, neurológicas, psiquiátricas y/o autoinmunes. En consecuencia, la invención se podría encuadrar en el campo de la química farmacéutica y la farmacología.

10

15

Las fosfodiesterasas (PDEs) son una familia de enzimas metalofosfohidrolasas que metabolizan los segundos mensajeros adenosina y guanosina 3',5'-monofosfatos cíclicos (cAMP y cGMP) a sus respectivos 5'-monofosfatos. cAMP y cGMP son mediadores en la acción de hormonas, neurotransmisores, y otros efectores celulares implicados en muchos procesos fisiológicos. Teniendo en cuenta que el aumento de los niveles de cAMP tiene un importante impacto sobre propiedades inmunosupresoras y anti-inflamatorias, los inhibidores selectivos de PDEs se han estudiado ampliamente para el tratamiento de ciertas patologías como desórdenes inmunológicos, procesos inflamatorios y también desórdenes del sistema nervioso central.

20

25

En la solicitud de Patente PCT WO2008/113881 se da a conocer una familia de compuestos con un núcleo de quinazolinina que presentan actividad inhibitoria dual de las enzimas PDE7 y PDE4, y que son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

30

En la solicitud de Patente PCT WO2010/133742 se da a conocer que los compuestos con núcleo de quinazolinina descritos en la solicitud de Patente WO2008/113881 son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas.

35

Ante la importancia fisiológica que tienen las rutas en las que intervienen las PDEs, es de interés encontrar inhibidores selectivos y efectivos de estas enzimas; que presenten buenas propiedades farmacológicas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción; y que, además, no presenten efectos secundarios o adversos o dichos efectos

secundarios o adversos estén atenuados o reducidos respecto a lo observado para los compuestos del estado de la técnica.

5 Los inventores de esta patente, tras extensos y exhaustivos experimentos, han descubierto sorprendentemente una familia de compuestos derivados de quinazolininas S-sustituidas que presentan actividad inhibitoria de la enzima fosfodiesterasa 7 (PDE7) específica o selectiva, sin inhibir de forma significativa otras fosfodiesterasas, tales como la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). Por tanto, la familia de compuestos descubierta por los inventores de la presente patente son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por dicha  
10 enzima PDE7, especialmente enfermedades inflamatorias, neurodegenerativas, neurológicas, psiquiátricas y/o autoinmunes y, dado que inhiben de forma selectiva la enzima PDE7 sin afectar a otras fosfodiesterasas (por ejemplo, PDE4), los compuesto de esta familia presentan propiedades farmacológicas y farmacocinéticas mejoradas (por ejemplo, una permeabilidad mejorada a través de la barrera hematoencefálica) y menores o  
15 nulos efectos secundarios (normalmente asociados a la actividad inhibidora en la enzima PDE4), todo ello en relación con otros compuestos con núcleo de quinazolina conocidos en el estado de la técnica y que presentan actividad inhibitoria tanto frente a PDE4 como frente a PDE7 (actividad inhibidora dual).

20 El término "alquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6, y más preferentemente de 1 a 4, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente  
25 sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término "cicloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, preferentemente de 3 a 8 miembros y  
30 más preferentemente de 3 a 6 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y que sólo consiste en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclopentilo, ciclohexilo o adamantilo y que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

35

El término "arilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cadena

carbocíclica aromática, que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 14 átomos de carbono y más preferentemente de 6 a 8, pudiendo ser de anillo único ó múltiple, en este último caso con anillos separados y/o condensados. Ejemplos no limitativos de grupo arilo son, por ejemplo, fenilo, naftilo o indenilo. Preferentemente el grupo arilo es un  
5 fenilo o naftilo. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término "heteroarilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical  
10 estable monocíclico o bicíclico de 3 a 15 miembros, que está insaturado, saturado o parcialmente saturado, y que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del siguiente grupo: nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferentemente tiene de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos y más preferentemente de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos. Ejemplos no limitativos de heterociclos pueden ser, por ejemplo,  
15 azepinas, indoles, imidazoles, isotiazoles, tiadiazoles, furano, tetrahidrofurano, benzimidazol, benzotiazol, piperidina, piperazina, purina o quinolina. En la realización más preferente el grupo heteroarilo es piridina. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

20 "Halógeno", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, y sus aniones se denominan halogenuros.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "profármaco" y su plurales se  
25 refieren a ésteres, incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc., carbamatos, amidas, etc., que, cuando se administra a un individuo son capaces de proporcionar, directa o indirectamente, el compuesto de interés en dicho individuo. Ventajosamente, "profármaco" es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de interés cuando se  
30 administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de interés en un compartimento biológico. La preparación de dicho "profármaco" puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por el experto en la materia.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "derivado" y sus plurales se  
35 refieren tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto del compuesto de interés que pueden ser utilizados en la elaboración de un

medicamento, como derivados farmacéuticamente no aceptables ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables.

5 El término “sal” y sus plurales, tal y como se utilizan en el presente documento se refiere a cualquier tipo de sal de las conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo, sales haloideas, sales de oxácido (tales como, sales oxácidas, sales ácidas, sales básicas y sales dobles), hidroxosales, sales mixtas, oxisales o sales hidratadas. Este término comprende tanto las sales farmacéuticamente aceptables como las sales farmacéuticamente no  
10 farmacéuticamente aceptables.

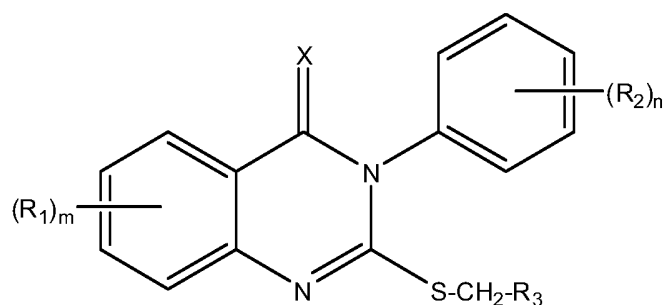
El término “isómero” y sus plurales, tal y como se utilizan en el presente documento se refieren a isómeros ópticos, enantiómeros, estereoisómeros o diastereoisómeros. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse  
15 mediante técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica.

El término “solvato” y sus plurales, tal y como se utilizan en el presente documento se refiere a cualquier solvato conocido en el estado de la técnica, tales como los solvatos polares, los solvatos apolares o anfífilicos e incluye cualquier solvato farmacéuticamente aceptable que,  
20 administrado a un paciente (directa o indirectamente) proporciona el compuesto de interés (compuesto de la presente invención). Preferentemente, el solvato es un hidrato, un solvato con un alcohol tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, un solvato con un éster tal como acetato de etilo, un solvato con un éter tal como metil éter, etil éter o THF (tetrahidrofurano) o un solvato con DMF (dimetilformamida), siendo más preferente un  
25 hidrato o un solvato con un alcohol tal como etanol.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la cantidad suficiente del compuesto administrado para producir el efecto deseado de manera que los síntomas de la enfermedad son atenuados. La dosis no  
30 debe ser utilizada en proporciones o niveles que causen efectos colaterales o secundarios indeseados, cuya valoración clínica los haga adversos y no tratables terapéuticamente. Generalmente la “cantidad terapéuticamente efectiva” variará con la edad, condición, sexo y extensión de la enfermedad en el paciente así como con la vía y frecuencia de administración, y podrá ser determinada en cada caso por el experto en la materia.

35 En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición que

comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde m se selecciona de entre 0 a 4 y n se selecciona de entre 0 a 5,

X se selecciona de entre S u O,

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir o halógeno y,
- R<sub>3</sub> se selecciona de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir,
- 10 o sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7.

15 En una realización preferente, dicha enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad inflamatoria, neurodegenerativa, neurológica, psiquiátrica y/o autoinmune.

En una realización preferente, X es O.

20 En una realización preferente, m es 0 ó 1, aún más preferentemente, m es 0.

En una realización preferente, R<sub>1</sub> se encuentra en la posición 8 del anillo de quinazolina.

En una realización preferente, R<sub>1</sub> es halógeno y, más preferentemente, R<sub>1</sub> es cloro.

25 En otra realización preferente, R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, R<sub>1</sub> es metilo.

En una realización preferente, n es 0, 1 ó 2. En la realización más preferente n es 0.

En una realización preferente, R<sub>2</sub> se encuentra en la posición 2 del anillo de fenilo.

En otra realización preferente,  $R_2$  se encuentra en las posiciones 2 y 6 del anillo de fenilo.

5 En otra realización preferente,  $R_2$  es halógeno y, más preferentemente,  $R_2$  se selecciona de entre flúor y bromo.

En otra realización preferente,  $R_2$  es alquilo  $C_1-C_4$  y, más preferentemente,  $R_2$  es metilo.

10 En una realización preferente,  $R_3$  es arilo y, más preferentemente,  $R_3$  se selecciona de entre fenilo o 2-naftilo.

En otra realización preferente,  $R_3$  es alquilo  $C_1-C_4$  y, más preferentemente,  $R_3$  se selecciona de entre metilo o terc-butilo.

15 En otra realización preferente,  $R_3$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$  y, más preferentemente,  $R_3$  se selecciona de entre ciclopropilo o ciclohexilo.

En otra realización preferente,  $R_3$  es heteroarilo y, más preferentemente,  $R_3$  se selecciona de entre 2-piridinil, 3-piridinil ó 4-piridinil.

20

En una realización preferente, el compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento se selecciona de entre:

- 2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 1)
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 2)
- 25 • 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5)
- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 6)
- 8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 11)
- 3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 13)
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclopropilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 14)
- 30 • 2-Ciclopropilmetiltio-3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 15)
- 2-Eiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 16)
- 2-Eiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 17)
- 8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 18)
- 2-etiltio-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 19)
- 35 • 2-Benciltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 21)
- 3-Fenil-2-(2-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 23)

- 3-Fenil-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 24)
  - 8-Cloro-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 25)
  - 3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 26)
  - 3-Fenil-2-(4-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 27)
- 5 • 3-Fenil-2-(2-naftilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 28)

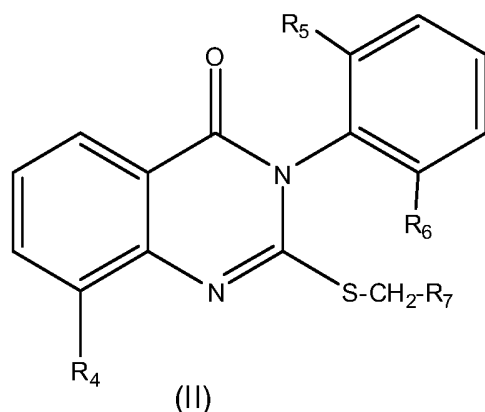
En una realización más preferente, el compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento se selecciona de entre:

- 2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 1)
- 10 • 3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 2)
- 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5)
  - 8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 11)
  - 3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 13)
  - 8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 18)
- 15 • 2-Benciltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 21)
- 3-Fenil-2-(2-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 23)
  - 3-Fenil-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 24)
  - 8-Cloro-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 25)
  - 3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 26)
- 20 • 3-Fenil-2-(4-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 27)
- 3-Fenil-2-(2-naftilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 28)

En la realización más preferente, el compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento es 3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5).

25

En otra realización preferente, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II):





donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir o halógeno y

R<sub>7</sub> se selecciona de entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir o 3-piridinil, con la condición de que cuando R<sub>7</sub> es metilo o 3-piridinil, R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub>

5 no son hidrógeno,

o sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferente, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, metilo.

10 En otra realización preferente, R<sub>4</sub> es halógeno y, más preferentemente, cloro.

En otra realización preferente, R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, metilo.

15 En otra realización preferente, R<sub>5</sub> es halógeno y, más preferentemente, se selecciona de entre flúor o bromo.

En otra realización preferente, R<sub>6</sub> es halógeno y, más preferentemente flúor.

20 En otra realización preferente, R<sub>7</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y, más preferentemente, se selecciona de entre ciclohexilo o ciclopropilo.

En otra realización preferente, R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, se selecciona de entre metilo o terc-butilo.

25 En otra realización preferente, R<sub>7</sub> es 3-piridinil.

En otra realización preferente, el compuesto de fórmula (II) se selecciona de entre:

- 2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 1)
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 2)
- 30 • 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5)
- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 6)
- 8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (com. 11)
- 3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 13)
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclopropilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 14)
- 35 • 2-Ciclopropilmetiltio-3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 15)
- 2-Eiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 17)

- 8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 18)
- 2-etiltio-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 19)
- 8-Cloro-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 25)
- 3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 26)

5

En la realización más preferente, el compuesto de fórmula (II) es 3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5).

10 A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la presente invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$ .

15 Los compuestos de fórmula (I) o (II) para uso terapéutico se preparan en forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Estos preparados pueden ser administrados por cualquier vía de administración apropiada conocida en el estado de la técnica, para lo cual dicho preparado se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la correspondiente vía de administración elegida. En una realización preferente,  
20 la administración del compuesto de fórmula (I) o (II) de la presente invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i  
25 Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, o en otros habituales o similares de la Farmacopea Española y en Estados Unidos.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, así como las composiciones  
30 farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto o en combinación con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de  
35 fórmula (I) o (II), un isómero, sal, derivado, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se contempla que la composición sea una composición farmacéutica. En una realización preferente, la composición farmacéutica además comprende otro principio activo. El uso de los compuestos de la invención es compatible con protocolos en que los compuestos de la fórmula (I) o (II), o sus mezclas se usan por sí mismos o en combinación con otros tratamientos o cualquier procedimiento médico.

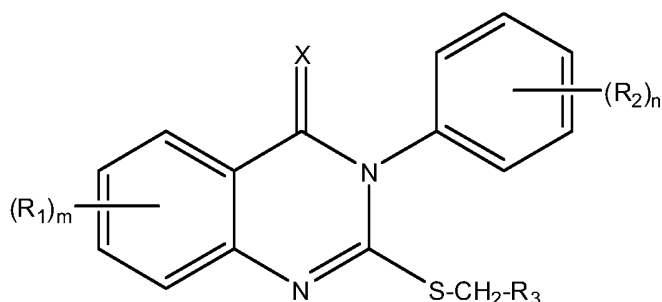
En una realización preferente, la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad inflamatoria o autoinmune seleccionada de entre enfermedad inflamatoria intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis, encefalomielitis y patologías inflamatorias que afectan al sistema nervioso central (esclerosis múltiple) o periférico, miositis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades infecciosas que cursan con inflamación o combinaciones de las mismas.

En otra realización preferente, la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad neurodegenerativa o neurológica seleccionada de entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefálico, distonías, síndrome de Tourette, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, epilepsia o combinaciones de las mismas.

En otra realización preferente, la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad psiquiátrica seleccionada de entre trastornos psicóticos, esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, déficit de atención o combinaciones de las mismas.

En la realización más preferente, la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad neurodegenerativa, aún más preferentemente, dicha enfermedad es la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición que comprende el compuesto de fórmula (I):



(I)

donde m se selecciona de entre 0 a 4 y n se selecciona de entre 0 a 5,

X se selecciona de entre S u O,

5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir o halógeno y,

R<sub>3</sub> se selecciona de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir,

o sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables,

10 para su utilización en el tratamiento de una enfermedad mediada por PDE7.

En una realización preferente, dicha enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad inflamatoria, neurodegenerativa, neurológica, psiquiátrica y/o autoinmune.

15

En una realización preferente, X es O.

En una realización preferente, m es 0 ó 1, aún más preferentemente, m es 0.

20 En una realización preferente, R<sub>1</sub> se encuentra en la posición 8 del anillo de quinazolina.

En una realización preferente, R<sub>1</sub> es halógeno y, más preferentemente, R<sub>1</sub> es cloro.

En otra realización preferente, R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, R<sub>1</sub> es metilo.

25

En una realización preferente, n es 0, 1 ó 2. En la realización más preferente n es 0.

En una realización preferente, R<sub>2</sub> se encuentra en la posición 2 del anillo de fenilo.

En otra realización preferente, R<sub>2</sub> se encuentra en las posiciones 2 y 6 del anillo de fenilo.

En otra realización preferente, R<sub>2</sub> es halógeno y, más preferentemente, R<sub>2</sub> se selecciona de entre flúor y bromo.

5

En otra realización preferente, R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, R<sub>2</sub> es metilo.

En una realización preferente, R<sub>3</sub> es arilo y, más preferentemente, R<sub>3</sub> se selecciona de entre fenilo o 2-naftilo.

10

En otra realización preferente, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, R<sub>3</sub> se selecciona de entre metilo o terc-butilo.

En otra realización preferente, R<sub>3</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y, más preferentemente, R<sub>3</sub> se selecciona de entre ciclopropilo o ciclohexilo.

15

En otra realización preferente, R<sub>3</sub> es heteroarilo y, más preferentemente, R<sub>3</sub> se selecciona de entre 2-piridinil, 3-piridinil ó 4-piridinil.

20 En una realización preferente, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre:

- 2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 1)
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 2)
- 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5)
- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 6)
- 25 • 8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 11)
- 3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 13)
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclopropilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 14)
- 2-Ciclopropilmetiltio-3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 15)
- 2-Eiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 16)
- 30 • 2-Eiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 17)
- 8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 18)
- 2-etiltio-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 19)
- 2-Benciltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 21)
- 3-Fenil-2-(2-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 23)
- 35 • 3-Fenil-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 24)
- 8-Cloro-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 25)

- 3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 26)
- 3-Fenil-2-(4-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 27)
- 3-Fenil-2-(2-naftilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 28)

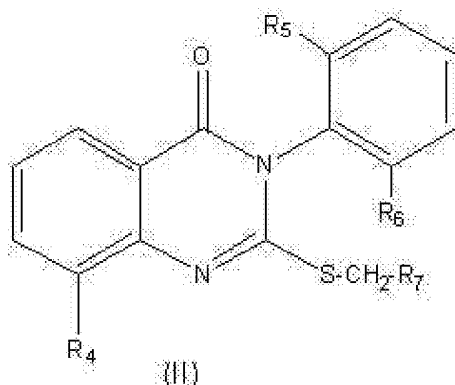
5 En una realización más preferente, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre:

- 2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 1)
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 2)
- 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5)
- 8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 11)

- 10
- 3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 13)
  - 8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 18)
  - 2-Benciltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 21)
  - 3-Fenil-2-(2-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 23)
  - 3-Fenil-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 24)
- 15
- 8-Cloro-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 25)
  - 3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 26)
  - 3-Fenil-2-(4-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 27)
  - 3-Fenil-2-(2-naftilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 28)

20 En la realización más preferente, el compuesto de fórmula (I) es 3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5).

En otra realización preferente, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II):



25

donde  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir o halógeno y

$R_7$  se selecciona de entre cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  sustituido o sin sustituir, alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir o 3-piridinil,

con la condición de que cuando R<sub>7</sub> es metilo o 3-piridinil, R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> no son hidrógeno, o sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferente, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, metilo.

5

En otra realización preferente, R<sub>4</sub> es halógeno y, más preferentemente, cloro.

En otra realización preferente, R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, metilo.

10 En otra realización preferente, R<sub>5</sub> es halógeno y, más preferentemente, se selecciona de entre flúor o bromo.

En otra realización preferente, R<sub>6</sub> es halógeno y, más preferentemente flúor.

15 En otra realización preferente, R<sub>7</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y, más preferentemente, se selecciona de entre ciclohexilo o ciclopropilo.

En otra realización preferente, R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y, más preferentemente, se selecciona de entre metilo o terc-butilo.

20

En otra realización preferente, R<sub>7</sub> es 3-piridinil.

En otra realización preferente, el compuesto de fórmula (II) se selecciona de entre:

- 2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 1)
- 25 • 3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 2)
- 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5)
- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 6)
- 8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (com. 11)
- 3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 13)
- 30 • 3-(2-Bromofenil)-2-ciclopropilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 14)
- 2-Ciclopropilmetiltio-3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 15)
- 2-Eiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 17)
- 8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 18)
- 2-etiltio-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 19)
- 35 • 8-Cloro-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 25)
- 3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 26)

En la realización más preferente, el compuesto de fórmula (II) es 3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5).

5 A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la presente invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$ .

10

Los compuestos de fórmula (I) o (II) para uso terapéutico se preparan en forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Estos preparados pueden ser administrados por cualquier vía de administración apropiada conocida en el estado de la técnica, para lo cual dicho preparado se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la correspondiente vía de administración elegida. En una realización preferente, la administración del compuesto de fórmula (I) o (II) de la presente invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, o en otros habituales o similares de la Farmacopea Española y en Estados Unidos.

15

20

25

30

Los compuestos descritos en la presente invención, sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto o en combinación con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II), un isómero, sal, derivado, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35

Se contempla que la composición sea una composición farmacéutica. En una realización preferente, la composición farmacéutica además comprende otro principio activo. El uso de los compuestos de la invención es compatible con protocolos en que los compuestos de la



fórmula (I) o (II), o sus mezclas se usan por sí mismos o en combinación con otros tratamientos o cualquier procedimiento médico.

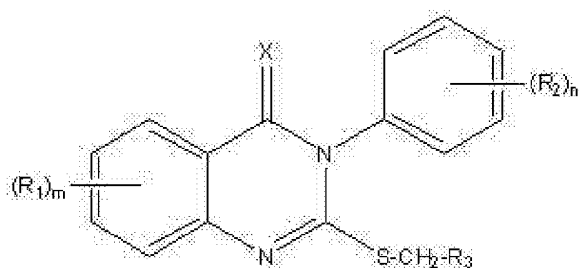
5 En una realización preferente, la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad inflamatoria o autoinmune seleccionada de entre enfermedad inflamatoria intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis, encefalomiélitis y patologías inflamatorias que afectan al sistema nervioso central (esclerosis múltiple) o periférico, miositis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,  
10 enfermedades infecciosas que cursan con inflamación o combinaciones de las mismas.

En otra realización preferente, la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad neurodegenerativa o neurológica seleccionada de entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral,  
15 parkinsonismos post-encefálico, distonías, síndrome de Tourette, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, epilepsia o combinaciones de las mismas.

En otra realización preferente, la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es  
20 una enfermedad psiquiátrica seleccionada de entre trastornos psicóticos, esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, déficit de atención o combinaciones de las mismas.

En la realización más preferente, la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad neurodegenerativa, aún más preferentemente, dicha enfermedad es la  
25 enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad mediada por PDE7 en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que  
30 comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde m se selecciona de entre 0 a 4 y n se selecciona de entre 0 a 5,

X se selecciona de entre S u O,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir o halógeno y,

R<sub>3</sub> se selecciona de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir, o sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización preferente, dicha enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad inflamatoria, neurodegenerativa, neurológica, psiquiátrica y/o autoinmune.

En una realización preferente, X es O.

15

En una realización preferente, m es 0 ó 1, aún más preferentemente, m es 0.

En una realización preferente, R<sub>1</sub> se encuentra en la posición 8 del anillo de quinazolina.

20 En una realización preferente, R<sub>1</sub> es halógeno y, más preferentemente, R<sub>1</sub> es cloro.

En otra realización preferente, R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, R<sub>1</sub> es metilo.

En una realización preferente, n es 0, 1 ó 2. En la realización más preferente n es 0.

25

En una realización preferente, R<sub>2</sub> se encuentra en la posición 2 del anillo de fenilo.

En otra realización preferente, R<sub>2</sub> se encuentra en las posiciones 2 y 6 del anillo de fenilo.

30 En otra realización preferente, R<sub>2</sub> es halógeno y, más preferentemente, R<sub>2</sub> se selecciona de

entre flúor y bromo.

En otra realización preferente, R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, R<sub>2</sub> es metilo.

- 5 En una realización preferente, R<sub>3</sub> es arilo y, más preferentemente, R<sub>3</sub> se selecciona de entre fenilo o 2-naftilo.

En otra realización preferente, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, R<sub>3</sub> se selecciona de entre metilo o terc-butilo.

10

En otra realización preferente, R<sub>3</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y, más preferentemente, R<sub>3</sub> se selecciona de entre ciclopropilo o ciclohexilo.

- 15 En otra realización preferente, R<sub>3</sub> es heteroarilo y, más preferentemente, R<sub>3</sub> se selecciona de entre 2-piridinil, 3-piridinil ó 4-piridinil.

En una realización preferente, el compuesto de fórmula (I) en el método de tratamiento de la presente invención se selecciona de entre:

- 2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 1)
- 20 • 3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 2)
- 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5)
- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 6)
- 8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 11)
- 3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 13)
- 25 • 3-(2-Bromofenil)-2-ciclopropilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 14)
- 2-Ciclopropilmetiltio-3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 15)
- 2-Eiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 16)
- 2-Eiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 17)
- 8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 18)
- 30 • 2-etiltio-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 19)
- 2-Benciltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 21)
- 3-Fenil-2-(2-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 23)
- 3-Fenil-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 24)
- 8-Cloro-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 25)
- 35 • 3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 26)
- 3-Fenil-2-(4-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 27)

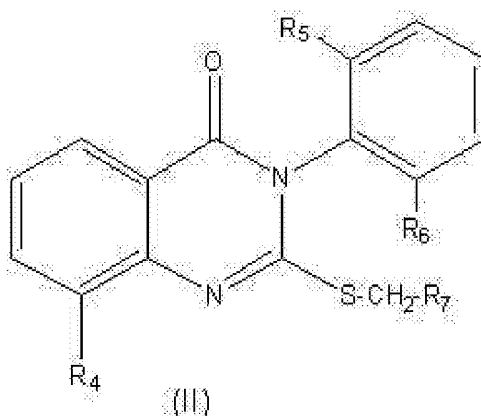
- 3-Fenil-2-(2-naftilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 28)

En una realización más preferente, el compuesto de fórmula (I) en el método de tratamiento de la presente invención se selecciona de entre:

- 5 • 2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 1)
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 2)
- 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5)
- 8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 11)
- 3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 13)
- 10 • 8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 18)
- 2-Benciltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 21)
- 3-Fenil-2-(2-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 23)
- 3-Fenil-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 24)
- 8-Cloro-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 25)
- 15 • 3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 26)
- 3-Fenil-2-(4-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 27)
- 3-Fenil-2-(2-naftilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 28)

En la realización más preferente, el compuesto de fórmula (I) en el método de tratamiento de la presente invención es 3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5).

En otra realización preferente, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II):



donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir o halógeno y

R<sub>7</sub> se selecciona de entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir o 3-piridinil, con la condición de que cuando R<sub>7</sub> es metilo o 3-piridinil, R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> no son hidrógeno,

o sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferente,  $R_4$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$  y, más preferentemente, metilo.

- 5 En otra realización preferente,  $R_4$  es halógeno y, más preferentemente, cloro.

En otra realización preferente,  $R_5$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$  y, más preferentemente, metilo.

- En otra realización preferente,  $R_5$  es halógeno y, más preferentemente, se selecciona de  
10 entre flúor o bromo.

En otra realización preferente,  $R_6$  es halógeno y, más preferentemente flúor.

- En otra realización preferente,  $R_7$  es cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , y, más preferentemente, se  
15 selecciona de entre ciclohexilo o ciclopropilo.

En otra realización preferente,  $R_7$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$ , y, más preferentemente, se selecciona de  
entre metilo o terc-butilo.

- 20 En otra realización preferente,  $R_7$  es 3-piridinil.

En otra realización preferente, el compuesto de fórmula (II) se selecciona de entre:

- 2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 1)
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 2)
- 25 • 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5)
- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 6)
- 8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (com. 11)
- 3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 13)
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclopropilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 14)
- 30 • 2-Ciclopropilmetiltio-3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 15)
- 2-Eiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 17)
- 8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 18)
- 2-etiltio-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 19)
- 8-Cloro-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 25)
- 35 • 3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 26)

En la realización más preferente, el compuesto de fórmula (II) es 3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5).

5 A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la presente invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$ .

10 Los compuestos de fórmula (I) o (II) para uso en el método de la presente invención se preparan en forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Estos preparados pueden ser administrados por cualquier vía de administración apropiada conocida en el estado de la técnica, para lo cual dicho preparado se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la correspondiente vía de administración elegida. En una  
15 realización preferente, la administración del compuesto de fórmula (I) o (II) de la presente invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de  
20 Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, o en otros habituales o similares de la Farmacopea Española y en Estados Unidos.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, así como las composiciones  
25 farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados en el método de la presente invención junto o en combinación con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición  
30 farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II), un isómero, sal, derivado, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se contempla que la composición sea una composición farmacéutica. En una realización preferente, la composición farmacéutica además comprende otro principio activo. El uso de  
35 los compuestos de la invención es compatible con protocolos en que los compuestos de la fórmula (I) o (II), o sus mezclas se usan por sí mismos o en combinación con otros

tratamientos o cualquier procedimiento médico.

En una realización preferente, la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad inflamatoria o autoinmune seleccionada de entre enfermedad inflamatoria  
5 intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis, encefalomielitis y patologías inflamatorias que afectan al sistema nervioso central (esclerosis múltiple) o periférico, miositis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades infecciosas que cursan con inflamación o combinaciones de las mismas.

10

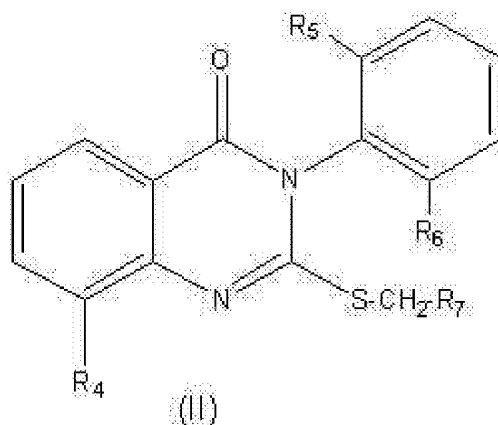
En otra realización preferente, la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad neurodegenerativa o neurológica seleccionada de entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral,  
15 parkinsonismos post-encefáltico, distonías, síndrome de Tourette, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, epilepsia o combinaciones de las mismas.

En otra realización preferente, la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad psiquiátrica seleccionada de entre trastornos psicóticos, esquizofrenia,  
20 depresión, trastorno bipolar, déficit de atención o combinaciones de las mismas.

En la realización más preferente, la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad neurodegenerativa, aún más preferentemente, dicha enfermedad es la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

25

En otro aspecto, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (II):



donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir o halógeno y

R<sub>7</sub> se selecciona de entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir o 3-piridinil, con la condición de que cuando R<sub>7</sub> es metilo o 3-piridinil, R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> no son hidrógeno,  
 5 o sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferente, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, metilo.

10 En otra realización preferente, R<sub>4</sub> es halógeno y, más preferentemente, cloro.

En otra realización preferente, R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferentemente, metilo.

En otra realización preferente, R<sub>5</sub> es halógeno y, más preferentemente, se selecciona de entre flúor o bromo.  
 15

En otra realización preferente, R<sub>6</sub> es halógeno y, más preferentemente flúor.

En otra realización preferente, R<sub>7</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y, más preferentemente, se selecciona de entre ciclohexilo o ciclopropilo.  
 20

En otra realización preferente, R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y, más preferentemente, se selecciona de entre metilo o terc-butilo.

25 En otra realización preferente, R<sub>7</sub> es 3-piridinil.

En otra realización preferente, el compuesto de fórmula (II) se selecciona de entre:

- 2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 1)
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 2)
- 30 • 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5)
- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 6)
- 8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (com. 11)
- 3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 13)
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclopropilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 14)
- 35 • 2-Ciclopropilmetiltio-3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 15)
- 2-Eiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 17)



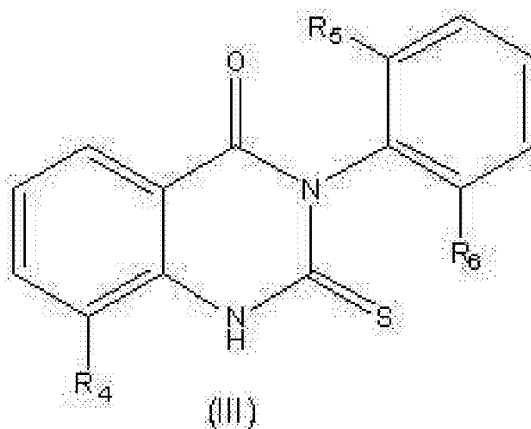
- 8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 18)
- 2-etiltio-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 19)
- 8-Cloro-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 25)
- 3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 26)

5

En la realización más preferente, el compuesto de fórmula (II) es 3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (comp. 5).

10 Tal y como se ha mencionado anteriormente, a menos que se indique lo contrario, los compuestos de la presente invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$ .

15 En un último aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II) que comprende la adición de un agente de alquilación de fórmula  $\text{Z-CH}_2\text{R}_7$  a un compuesto de fórmula (III):



20 donde Z es un halogenuro seleccionado de entre fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro, y  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ , y  $\text{R}_6$ , se definen tal y como se ha explicado anteriormente.

En la realización más preferente, Z es bromuro y la adición se realiza en presencia de un carbonato.

25

Los compuestos de la presente invención, tal y como se ha mencionado anteriormente, son inhibidores específicos y selectivos de la enzima PDE7 a diferencia de otros compuestos de estructura similar descritos en el estado de la técnica que son inhibidores duales de PDE7 y

PDE4. La inhibición de PDE4 está relacionada con un aumento de los efectos adversos o secundarios no deseados tales como náuseas, vómitos o malestares intestinales generales. Por tanto, los compuestos de la presente invención (inhibidores específicos de PDE7, pero no de PDE4), suponen una ventaja en el uso terapéutico respecto a los inhibidores duales PDE7/PDE4 disponibles en el estado de la técnica y mencionados anteriormente.

Los compuestos de la presente invención además, presentan una capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica mayor a la de los compuestos con estructura similar y actividad inhibitoria dual PDE7/PDE4 conocidos en el estado de la técnica. Esto supone una ventaja adicional de los compuestos a la hora de emplearlos en tratamientos terapéuticos de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, tales como las enfermedades neurodegenerativas, neurológicas, psiquiátricas, inflamatorias o autoinmunes mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la presente invención no presentan potencial cardiotoxico, en comparación con otras moléculas de estructura similar ya conocidos en el estado de la técnica y que pueden estimular la apertura del canal cardíaco hERG. Esto supone una mayor seguridad de estos compuestos para su uso en el desarrollo de nuevos tratamientos.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos.

Para una mejor comprensión, la presente invención se describe en más detalle a continuación en referencia a la figuras adjuntas, que se presentan a título de ejemplo, y en referencia a ejemplos ilustrativos y no limitativos.

La figura 1 muestra la concentración en plasma y cerebro de los compuestos 5 (3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina) y TC3.6 (3-fenil-2,4-ditiooxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, inhibidor dual de PDE7 y PDE4, descrito en la solicitud de Patente PCT WO2008/113881) tras la administración en ratones de ambos compuestos intraperitonealmente a una dosis de 10 mg/kg de ratón (A y B, respectivamente) (media de tres animales por punto  $\pm$  error estándar de la media). Los puntos en forma de rombo y la gráfica que describen dichos puntos se refieren a la medición de concentración del compuesto analizado (compuesto 5 o TC 3.6) en el cerebro de los ratones tratados. Los puntos en forma de cuadrado y la gráfica que describen dichos puntos se refieren a la medición de concentración del compuesto analizado (compuesto 5 o TC 3.6) en plasma. El

eje de ordenadas (y) indica la concentración del compuesto analizado en ng del compuesto/g cerebro o ng del compuesto/ml plasma, en función de si se analiza cerebro o plasma. El eje de abscisas (x) indica el tiempo transcurrido desde la administración del compuesto correspondiente (tiempo post administración), en horas.

5

La figura 2 muestra la concentración en plasma y cerebro de los compuestos 5 (3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina) y TC3.6 (3-fenil-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina, inhibidor dual de PDE7 y PDE4, descrito en la solicitud de Patente PCT WO2008/113881) tras la administración en ratones de ambos compuestos por vía oral a una dosis de 10 mg/kg de ratón (A y B, respectivamente) (media de tres animales por punto  $\pm$  error estándar de la media). Los puntos en forma de rombo y la gráfica que describen dichos puntos se refieren a la medición de concentración del compuesto analizado (compuesto 5 o TC 3.6) en el cerebro de los ratones tratados. Los puntos en forma de cuadrado y la gráfica que describen dichos puntos se refieren a la medición de concentración del compuesto analizado (compuesto 5 o TC 3.6) en plasma. El eje de ordenadas (y) indica la concentración del compuesto analizado en ng del compuesto/g cerebro o ng del compuesto/ml plasma, en función de si se analiza cerebro o plasma. El eje de abscisas (x) indica el tiempo transcurrido desde la administración del compuesto correspondiente (tiempo post administración), en horas.

20

## EJEMPLOS

Ejemplo 1. Procedimiento general de síntesis de los compuestos de la invención.

25 Para obtener los compuestos de la presente invención se partió de la correspondiente tetrahydroquinazolina de fórmula (III) (según lo expuesto anteriormente), que puede ser sintetizada siguiendo el procedimiento descrito en el documento Redondo M. y otros "Neuroprotective efficacy of quinazoline type phosphodiesterase 7 inhibitors in cellular cultures and experimental stroke model". Eur. J. Med. Chem. 47 (2012) 175-185. Sobre una disolución de la tetrahydroquinazolina correspondiente en 5 mL de acetonitrilo se añadió el agente alquilante en presencia de carbonato (0,5 M). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura y durante el tiempo indicados más adelante para cada uno de los caso. Finalmente, se eliminó el disolvente evaporándolo a presión reducida. Tras llevar a cabo la purificación cromatográfica del residuo empleando los eluyentes indicados en cada uno de los caso, se obtuvieron los compuestos de la presente invención indicados en cada uno de los casos.

35

**2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 1):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

5    Reactivos: 3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (0,59 mmol, 0,150 g), bromuro de ciclohexilmetilo (0,70 mmol, 0,099 mL),  $K_2CO_3$  (0,0045 g).

Las condiciones de la reacción fueron: 1 hora bajo irradiación de microondas a 150°C.

10   La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 6:1).

El rendimiento que se obtuvo fue: sólido blanco (96 mg, 47%). P.f.: 148,1-149,8°C.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,23 (dd, 1H, J = 7,9 Hz), 7,73 (td, 1H, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,50-7,52 (m, 3H), 7,36 (td, 1H, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,32-7,28 (m), 3,08 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 1,85-1,60 (m, 5H), 1,24-0,93 (m, 6H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 161,9, 157,9, 147,8, 136,1, 134,5, 129,8, 129,6, 129,2, 127,2, 126,2, 125,6, 119,8, 39,5, 37,2, 32,7, 26,2, 25,9, pureza analizada por Cromatografía Líquida a Alta Presión (HPLC, por sus siglas en inglés) >99%. EM (m/z): 352  $[M+H]^+$ . Análisis elemental ( $C_{21}H_{22}N_2OS$ ): teórico %C 71,97, %H 6,33, 20    %N 7,99, %S 9,15; hallado %C 71,88, %H 6,28, %N 8,03, %S 8,99.

**3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 2):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

25    Reactivos: 3-(2-bromofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (0,30 mmol, 0,100 g), bromuro de ciclohexilmetilo (0,90 mmol, 0,125 mL),  $K_2CO_3$  (0,0045 g).

Las condiciones de la reacción fueron: 12 horas a temperatura ambiente.

30    La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 6:1).

El rendimiento que se obtuvo fue: sólido blanco (100 mg, 77%). P.f. 129,5-132,0°C.  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 8,05 (dd, 1H, J = 7,7 Hz), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 3H), 7,50- 35    7,43 (m, 2H), 3,16-2,97 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,14-0,89 (m, 5H).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO)  $\delta$ : 160,6, 157,5, 147,9, 135,9, 135,7, 134,0, 132,6, 132,3, 129,7, 127,3, 126,7, 123,8,

119,8, 38,8, 37,5, 32,7, 32,6, 26,4, 26,1, pureza analizada por HPLC 98%. EM (m/z): 429, 431 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 5):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

Reactivos: 3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (0,59 mmol, 0,150 g), bromuro de neopentilo (0,70 mmol, 0,092 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0045 g).

10 Las condiciones de reacción fueron: 1 hora bajo irradiación de microondas a 150°C.

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 6:1).

15 El rendimiento que se obtuvo fue: sólido blanco (84 mg, 44%). P.f.: 161,0-162,1°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,75-7,30 (m, 13H), 3,24 (s, 2H), 1,06 (s, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162,4, 158,3, 148,1, 136,6, 134,9, 129,7, 129,6, 129,2, 127,2, 126,1, 125,6, 46,2, 32,3, 29,3, pureza analizada por HPLC >99%. EM (m/z): 325 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS): teórico %C 70,34, %H 6,21, %N 8,63, %S 9,88; 20 hallado %C 70,12, %H 6,50, %N 8,66, %S 9,69.

**3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 6):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

25 Reactivos: 3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (0,32 mmol, 0,097 g), bromuro de neopentilo (0,64 mmol, 0,080 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0045 g).

Las condiciones de reacción fueron: 12 horas a temperatura ambiente.

30 La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 6:1).

El rendimiento que se obtuvo fue: sólido blanco (51 mg, 42%). P.f.: 152,3°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ: 7,94 (dd, 1H, J = 7,9, 0,8 Hz), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,49-7,40 (m, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 0,95 (s, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO) δ: 160,7, 158,8 (d, 2C, J = 252,2 Hz), 156,0, 145,9, 136,9, 135,1, 134,1, 126,9, 125,1, 118,8, 113,5, 44,9, 32,6, 28,9, 17,6,

pureza analizada por HPLC >99%. EM (m/z): 375 [M+H]<sup>+</sup>.

**8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 11):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

5

Reactivos: 8-cloro-3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (0,173 mmol, 0,050 g), bromuro de neopentilo (0,312 mmol, 0,04 mL), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,169 g).

Las condiciones de reacción fueron: 2 horas bajo irradiación de microondas a 150°C.

10

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía circular centrífuga (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 18:1).

El rendimiento que se obtuvo fue: sólido amarillo (18,4 mg, 30%). P.f.: 128,0-130,1°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,14 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,35-7,26 (m, 3H), 3,34 (s, 2H), 1,00 (s, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161,7, 159,6, 144,4, 136,1, 135,0, 130,9, 130,2, 130,0, 129,2, 126,2, 125,7, 121,5, 46,1, 32,4, 29,0, pureza analizada por HPLC >99%. EM (m/z): 359 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>OS): teórico %C 63,59, %H 5,34, %N 7,81, %S 8,93; hallado %C 63,60, %H 5,51, %N 7,66, %S 8,59.

20

**3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 13):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

25 Reactivos: 3-(2-metilfenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (0,373 mmol, 0,100 g), bromuro de neopentilo (0,559 mmol, 0,07 mL), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,364 g).

Las condiciones de reacción fueron: 3 horas bajo irradiación de microondas a 150°C.

30 La Purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía circular centrífuga (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 10:1).

El rendimiento que se obtuvo fue: sólido amarillo (55,0 mg, 44%). P.f.: 116,5-117,5°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,25 (dd, 1H, J = 8,0, 1,3 Hz), 7,77-7,6 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,50-7,33 (m, 4H), 7,20 (dd, 1H, J = 7,2, 1,3 Hz), 3,32 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 3,17 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 2,17 (s, 2H), 0,98 (s, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161,6, 158,1,

35

148,0, 137,0, 135,3, 134,7, 131,5, 130,3, 129,3, 127,5, 126,2, 125,8, 119,9, 45,5, 32,2, 29,1, 17,6. Pureza analizada por HPLC >99%. EM (m/z): 339 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS): teórico %C 70,97, %H 6,55, %N 8,28, %S 9,47; hallado %C 70,95, %H 6,49, %N 8,24, %S 9,28.

5

**3-(2-Bromofenil)-2-ciclopropilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 14):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

Reactivos: 3-(2-bromofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (0,42 mmol, 0,150 g),  
10 bromuro de ciclopropilmetilo (0,85 mmol, 0,083 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0045 g).

Las condiciones de reacción fueron: 12 horas a temperatura ambiente.

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice  
15 (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 6:1).

El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (161 mg, 98%). P.f.: 110,8-113,5°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ: 8,06 (dd, 1H, J = 7,9 Hz), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,65-7,56 (m, 3H), 7,51-7,43 (m, 2H), 3,10 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 1,13-1,05 (m, 1H), 0,48 (dd, 2H, J = 8,1 Hz), 0,25 (dd, 2H, J = 6,7 Hz). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO) δ: 160,6, 157,6, 147,9, 136,9, 135,9, 135,7, 134,0, 132,3, 129,7, 127,3, 126,7, 123,8, 119,8, 117,3, 38,1, 10,5, 6,3, pureza analizada por HPLC 98%. EM (m/z): 389 [M+Na]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>OS): teórico %C 56,86, %H 4,27, %N 6,98, %S 7,99; hallado %C 56,48, %H 3,89, %N 7,21, %S 8,05.

25 **2-Ciclopropilmetiltio-3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 15):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

Reactivos: 3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (0,32 mmol, 0,097 g), bromuro de ciclopropilmetilo (0,96 mmol, 0,096 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0045 g).

30

Las condiciones de reacción fueron: 12 horas a temperatura ambiente.

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice  
35 (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 6:1).

El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (145 mg, 99%). P.f.: 143,6-146,3°C. <sup>1</sup>H-RMN (400

MHz, DMSO)  $\delta$ : 7,94 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 3H), 3,21 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 2,58 (s, 3H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,56-0,29 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO)  $\delta$ : 160,3, 158,8 (d, 2C, J = 252,5 Hz), 156,2, 146,2, 136,8, 135,2, 134,0, 126,5, 125,0, 118,8, 113,6, 38,3, 17,6, 10,5, 6,4, pureza analizada por HPLC >99%. EM (m/z): 359 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**2-Etiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 16):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

10 Reactivos: 3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (0,78 mmol, 0,200 g), sulfato de dietilo (0,94 mmol, 0,122 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,3450 g).

Las condiciones de reacción fueron: 1 hora bajo irradiación de microondas a 150 °C.

15 La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 6:1).

20 El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (94 mg, 43%). P.f.: 117,5-119,6 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,28 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz), 8,25 (m, 1H), 7,80-7,34 (m, 7H), 3,21 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 1,39 (t, J = 7,4 Hz, 3H),  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 162,3, 157,8, 148,4, 136,5, 134,9, 130,3, 130,0, 129,6, 127,6, 126,6, 126,6, 27,4, 14,2, pureza analizada por HPLC 99%. EM (m/z): 283 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS): teórico %C 68,06, %H 5,00, %N 9,92, %S 11,36; hallado %C 68,33, %H 4,98, %N 10,05, %S 11,21.

25 **2-Etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 17):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

Reactivos: 3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (0,28 mmol, 0,088 g), sulfato de dietilo (0,86 mmol, 0,115 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0045 g).

30 Las condiciones de reacción fueron: 1 hora bajo irradiación de microondas a 150°C.

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 6:1).

35 El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (53 mg, 58%). P.f.: 154,1-155,2°C.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 8,10 (dd, 1 H, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,89 (td, 1H, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,75 (m, 1H),



7,65 (dd, 1H, J = 7,1, 1,5 Hz), 7,53 (td, 1H, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,44 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,18 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 1,29 (t, 3H, J = 14,6 Hz). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO) δ: 160,4 (d, 2C, J = 246,8 Hz), 160,1, 157,5, 147,8, 136,6, 134,1, 127,4, 127,1, 118,9, 113,6, 113,4, 26,6, 14,6, pureza analizada por HPLC >99%. MS (ES, m/z): 319 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS): teórico %C 60,37, %H 3,80, %N 8,80, %S 10,07; hallado %C 60,42, %H 3,93, %N 8,84, %S 9,98.

**8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 18):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

10

Reactivos: 8-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (0,45 mmol, 0,160 g), sulfato de dietilo (1,35 mmol, 0,178 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0045 g).

Las condiciones de reacción fueron: 1 hora bajo irradiación de microondas a 150°C.

15

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 6:1).

El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (52 mg, 33%). P.f.: 165,4-166,7°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ: 8,05 (dd, 2H, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,76 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 3,23 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 7,3 Hz). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO) δ: 163,1 (d, 2C, J = 246,8 Hz), 161,5, 159,8, 144,4, 136,6, 132,5, 127,2, 125,7, 120,7, 116,1, 114,1, 113,9, 27,2, 14,7, pureza analizada por HPLC 97%. MS (ES) m/z: 353 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS): teórico %C 54,47, %H 3,14, %N 7,94, %S 9,09; hallado %C 54,19, %H 2,89, %N 8,06, %S 8,79.

25

**2-Eiltio-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 19):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

Reactivos: 3-(4-fluorofenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (0,38 mmol, 0,104 g), sulfato de dietilo (1,14 mmol, 0,151 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0045 g).

Las condiciones de reacción fueron: 1 hora bajo irradiación de microondas a 150°C.

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 6:1).

35

El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (70 mg, 61%). P.f.: 130,7-131,8 °C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ: 8,04 (dd, 1H, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,80 (td, 2H, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,60-7,36 (m, 5H), 3,10 (c, 2H, J = 14,7, 7,3 Hz), 1,36 (t, 3H, J = 7,3 Hz). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO) δ: 163,1 (d, 2C, J = 246,8 Hz), 161,5, 158,0, 148,0, 135,5, 132,5, 127,2, 125,7, 126,5, 120,2, 117,1, 116,9, 26,9, 14,5, pureza analizada por HPLC >99%. MS (ES) m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>OS): teórico %C 63,98, %H 4,36, %N 9,33, %S 10,68; hallado %C 63,75, %H 4,26, %N 9,29, %S 10,47.

10 **2-Benciltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 21):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

Reactivos: 3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (0,59 mmol, 0,150 g), bromuro de bencilo (0,71 mmol, 0,084 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,3450 g).

15

Las condiciones de reacción fueron: 1 hora bajo irradiación de microondas a 150 °C.

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 8:1).

20

El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (61 mg, 30%). P.f.: 175,0-176,0 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,80 (td, 1H, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,57-7,33 (m, 11H), 4,42 (s, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162,2, 157,5, 148,2, 136,8, 136,2, 135,0, 130,3, 130,1, 129,8, 129,6, 128,9, 127,9, 127,7, 126,6, 126,3, 120,4, 37,5, pureza analizada por HPLC 99%. EM (m/z): 345 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS): teórico %C 72,70, %H 4,27, %N 8,48, %S 9,70; hallado %C 73,00, %H 4,27, %N 8,26, %S 9,58.

30 **3-Fenil-2-(2-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 23):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

Reactivos: 3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (0,80 mmol, 0,200 g), hidrobromuro de 2-bromometilpiridina (1,2 mmol, 303,5 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8145 g).

35 Las condiciones de reacción fueron: 3 horas bajo irradiación de microondas a 150 °C.

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 4:1).

El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (157 mg, 57%). P.f.: 173,0-174,0 °C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,45 (ddd, 1H, J = 4,8, 1,9, 1,0 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,83 (ddd, 1H, J = 8,6, 7,2, 1,6 Hz), 7,72 (td, 1H, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 7,6, 1,1 Hz), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,43-7,39 (m, 4H), 7,24 (ddd, 1H, J = 7,6, 4,8, 1,1 Hz), 4,50 (s, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162,0, 156,8, 156,6, 148,3, 147,9, 135,8, 135,6, 135,0, 130,3, 130,0, 129,4, 127,5, 126,4, 126,2, 124,5, 122,9, 120,2, 38,8, pureza analizada por HPLC 99%. EM (m/z): 346 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS): teórico %C 69,54, %H 4,38, %N 12,17, %S 9,28; hallado %C 69,81, %H 4,65, %N 12,32, %S 9,00.

**3-Fenil-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 24):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

15

Reactivos: 3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (0,80 mmol, 0,200 g), hidrobromuro de 3-bromometilpiridina (1,2 mmol, 303,5 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8145 g).

Las condiciones de reacción fueron: 2 horas bajo irradiación de microondas a 150 °C.

20

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 4:1).

El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (127 mg, 46%). P.f.: 154,0-155,0 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,71 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,42 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,33-7,25 (m, 3H), 4,38 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161,9, 156,3, 150,0, 148,0, 147,8, 135,8, 135,1, 133,8, 130,4, 130,0, 129,4, 127,6, 126,4, 126,2, 123,8, 123,7, 120,2, 34,0, pureza analizada por HPLC 98%. EM (m/z): 346 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS): teórico %C 69,54, %H 4,38, %N 12,17, %S 9,28; hallado %C 69,75, %H 4,61, %N 12,02, %S 9,05.

35

Reactivos: 8-cloro-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (0,173 mmol, 0,050 g),

bromuro de 3-piridilmetilo (0,311 mmol, 0,788 g), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,203 g).

Las condiciones de reacción fueron: 2 horas y 30 minutos bajo irradiación de microondas a 150°C.

5

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía circular centrífuga (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 5:1).

El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (14,3 mg, 22%). P.f.: 191,5-192,5°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,76 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,50 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,59-7,51 (m, 3H), 7,37-7,27 (m, 4H), 4,48 (s, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161,4, 158,0, 149,9, 148,0, 144,3, 137,9, 135,5, 135,3, 133,9, 131,0, 130,6, 130,1, 129,2, 126,3, 123,9, 121,7, 34,0, pureza analizada por HPLC 98%. MS (ES) m/z: 360 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental: (C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>OS): teórico %C 63,24, %H 3,71, %N 11,06, %S 8,44; hallado %C 62,40, %H 3,99, %N 11,65, %S 8,01.

15

**3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 26):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

20 Reactivos: 3-(2-metilfenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (0,3730 mmol, 0,100 g), bromuro de 3-piridilmetilo (0,559 mmol, 0,141 g), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,364 g).

Las condiciones de reacción fueron: 3 horas bajo irradiación de microondas a 150°C.

25 La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía circular centrífuga (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 6:1).

El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (16,3 mg, 12%). P.f.: 150,0-151,8°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H, J = 8,2, 1,3 Hz), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,72 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,40 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 4,35 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 2,10 (s, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161,3, 156,3, 150,1, 148,1, 147,9, 137,5, 137,0, 135,0, 134,8, 133,8, 131,6, 130,6, 129,3, 127,6, 126,4, 126,3, 123,8, 120,0, 33,7, 17,6. pureza analizada por HPLC >99%. MS (ES) m/z: 360 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental: (C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS): teórico %C 70,17, %H 4,77, %N 11,63, %S 8,92; hallado %C 69,87, %H 5,02, %N 11,82, %S 8,87.

35

**3-Fenil-2-(4-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 27):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

Reactivos: 3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (0,80 mmol, 0,200 g),  
5 hidrobromuro de 4-bromometilpiridina (1,2 mmol, 303,5 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8145 g).

Las condiciones de reacción fueron: 3 horas bajo irradiación de microondas a 150 °C.

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice  
10 (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 10:1).

El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (130 mg, 47%). P.f.: 178,0-179,0 °C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,53 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 8,24 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,81-7,71 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,57-7,39 (m, 4H), 7,38 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 7,33-7,28 (m, 2H), 4,37  
15 (s, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161,6, 155,8, 149,5, 147,5, 147,2, 135,5, 134,8, 130,2, 129,8, 129,1, 127,4, 126,2, 126,1, 124,4, 119,9, 35,2, pureza analizada por HPLC 99%. EM (m/z): 346 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS): teórico %C 69,54, %H 4,38, %N 12,17, %S 9,28; hallado %C 69,38, %H 4,45, %N 12,06, %S 9,30.

**20 3-Fenil-2-(2-naftilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina (compuesto 28):** Se obtuvo según la metodología general descrita anteriormente.

Reactivos: 3-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (0,40 mmol, 0,100 g), bromuro de 2-naftilmetilo (0,60 mmol, 132,7 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8145 g).

25

Las condiciones de reacción fueron: 3 horas bajo irradiación de microondas a 150 °C.

La purificación se llevó a cabo mediante: cromatografía en columna de gel de sílice  
30 (hexano/acetato de etilo, en una proporción en volumen de 10:1).

30

El rendimiento obtenido fue: sólido blanco (30 mg, 19%). P.f.: 223,0-224,0 °C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ: 7,99 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,82-7,68 (m, 5H), 7,50-7,32 (m, 9H), 4,56 (s, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO) δ: 161,4, 157,5, 147,9, 136,5, 135,7, 135,0, 133,4, 132,8, 130,5, 130,2, 130,1, 128,8, 128,7, 128,3, 128,2, 128,1, 127,3, 127,0,  
35 126,8, 126,7, 120,3, 39,5, pureza analizada por HPLC 98%. EM (m/z): 395 [M+H]<sup>+</sup>. Análisis elemental (C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS): teórico %C 76,12 %H 4,60, %N 7,10, %S 8,13; hallado %C 75,86,

%H 5.04, %N 7,25, %S 7,96.

Ejemplo 2. Medida de la inhibición de PDE7 de los compuestos de la invención.

- 5 La medida de la inhibición de la PDE7 se llevó a cabo utilizando un kit comercial de medida de actividad fosfodiesterasa.

Algunos de los compuestos de la presente invención (incluidos los sintetizados en el ejemplo1) fueron evaluados. Para ello, dichos compuestos se incubaron (en un rango de  
10 concentraciones de 0,1 nM a 100 µM) en presencia de 0,02 U/pocillo de PDE7A1 y 0,05 µCi de [<sup>3</sup>H] cAMP, durante 20 min a 30°C en el buffer de ensayo suministrado con el kit (volumen total por pocillo = 100 µL). Transcurrido este tiempo se añadieron 50 µL de una suspensión de 20 mg/mL de microesferas de SPA de silicato de vidrio y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se dejó reposar la placa durante 20  
15 min y se detectó la radiactividad en un detector de centelleo. En todos los ensayos se incluyeron dos puntos en ausencia de PDE7A1 (blanco/control negativo) y dos puntos con PDE7A1 en ausencia de inhibidores (control positivo).

Análisis de los datos: Todos los compuestos se evaluaron inicialmente a la concentración de  
20 10 µM y se calculó el porcentaje de inhibición de la PDE7A1 de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ inhibición} = ((\text{cpm control} - \text{cpm muestra}) \times 100) / (\text{cpm control} - \text{cpm blanco})$$

Para aquellos compuestos con valores de % de inhibición superiores al 45% se calculó su  
25 potencia inhibitoria (CI50) construyendo una curva concentración-respuesta, siguiendo el protocolo explicado anteriormente (concentración del compuesto analizado de 0,1 nM a 100 µM). Los datos se ajustaron con un software utilizando un ajuste no lineal.

Tabla 1. Datos de Inhibición de PDEs de los compuestos de la presente invención.

Compuesto	PDE7A CI <sub>50</sub> (µM)	PDE4D3	PDE4B2
1	0,20	49%@10 µM	18%@10 µM
2	2,11		
5	0,10	37%@10 µM	29%@10 µM
6	8,67		
11	1,2		
13	1,85		
14	9,44		
15	4,56		
16	6,90		

Compuesto	PDE7A $CI_{50}$ ( $\mu$ M)	PDE4D3	PDE4B2
17	6,99		
18	2,44		
21	0,60	38%@10 $\mu$ M	28%@10 $\mu$ M
23	0,80		
24	0,70		
25	0,54		
26	0,12		
27	2,6		
28	0,09		

Ejemplo 3. Ensayo de Permeabilidad en el sistema nervioso central (SNC) empleando membranas artificiales paralelas (PAMPA, por sus siglas en inglés) de los compuestos de la presente invención.

5

La predicción de la permeabilidad de los diversos compuestos sobre el sistema nervioso central (SNC), es decir, el paso de los mismos a través de la barrera hematoencefálica, fue determinada empleando el ensayo de permeabilidad de membranas artificiales paralelas (PAMPA, por sus siglas en inglés) (Di, L. y otros “High throughput artificial membrane permeability assay for blood–brain barrier” Eur. J. Med. Chem., 2003, 38 (3), 223-232). Con el fin de filtrar las muestras se emplearon los filtros de membrana PDVF (30 mm de diámetro, tamaño del poro 0,45  $\mu$ m).

10

Se seleccionaron diez compuestos de referencia, cuyo paso de barrera hematoencefálica es conocido y público, con el fin de validar el experimento. Se tomaron distintas cantidades de los mismos, en concreto: 3-5 mg de cafeína, enoxacino, hidrocortisona, desipramina, ofloxacino, piroxicam y testosterona, 12 mg de promazina, y 25 mg de verapamilo y atenolol, los cuales fueron disueltos en etanol (1000  $\mu$ L). Se tomaron 100  $\mu$ L de estas disoluciones y se añadieron 1400  $\mu$ L de etanol y 3500  $\mu$ L de PBS (pH=7,4), con el fin de alcanzar una concentración final de etanol del 30% en la disolución. Se filtraron las disoluciones. Posteriormente, se añadieron 180  $\mu$ L de una disolución de PBS/etanol (70/30) a cada pocillo de la placa aceptora. La placa donadora fue impregnada con 4  $\mu$ L de una disolución del lípido de cerebro porcino disuelto en dodecano (20 mg mL<sup>-1</sup>).

15

20

Una vez transcurridos 5 minutos, se añadieron 180  $\mu$ L de disolución de cada compuesto sobre esta placa.

25

Respecto a los compuestos a evaluar su penetración en el sistema nervioso central (en concreto, compuestos 13, 14, 15, 16, 17, 23, 24, 25, 26 y 27), se tomaron entre 1-2 mg del

compuesto y se disolvieron en 1500  $\mu\text{L}$  de etanol y 3500  $\mu\text{L}$  de PBS (pH=7,4), se filtraron y se añadieron a la placa donadora de 96 pocillos.

5 A continuación, la placa donadora se puso sobre la aceptora formando una especie de “sandwich” y se dejaron incubando durante 2h y 30 min a 25 °C. Los compuestos, por transporte pasivo, fueron pasando de la placa donadora, a través del lípido de cerebro porcino, a la placa aceptora. Transcurridas las 2h y 30 min, se retiró cuidadosamente la placa donadora.

10 La concentración y absorbancia, tanto de los compuestos comerciales como de los compuestos de la presente invención que se evaluaron en las placas aceptoras y donadoras, fueron determinadas empleando un lector de absorbancia de UV. Cada muestra fue analizada a distintas longitudes de onda (se eligen entre 3 y 5 mínimos y máximos de absorbancia para cada compuesto en longitudes de onda de valores comprendidos entre  
15 220 nm y 450 nm), en 3 pocillos y en 2 experimentos independientes como mínimo. Los resultados son la media de las medidas [ $\pm$ desviación estándar] de los distintos experimentos realizados. Las mediciones se realizaron sobre la placa aceptora.

20 En relación con los diez compuestos comerciales de referencia utilizados en cada experimento con el fin de validar el método, se encontró una buena correlación entre los valores de permeabilidad experimentales ( $P_e$ ) y los descritos en la bibliografía disponible (permeabilidad bibliográfica,  $P_b$ ),  $P_e = (1,1512 \times P_b) - 0,8973$  ( $R^2 = 0,977$ ). A partir de esta ecuación y siguiendo el patrón descrito en la bibliografía (Crivori, P.; Cruciani, G.; Testa, B. “Predicting Blood-Brain Barrier Permeation from Three-Dimensional Molecular Structure.” J.  
25 Med. Chem., 2000, 43, 2204-2216) para la predicción de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, los compuestos se pueden clasificar como permeables al sistema nervioso central (SNC) cuando presentan una permeabilidad  $> 3,71 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$  y se clasifican como no permeables al SNC cuando presentan una permeabilidad menor de  $1,40 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$  (entre ambos valores encontramos una zona de incertidumbre). Los resultados  
30 se encuentran recogidos en la tabla 2, donde puede verse cómo la mayoría de los compuestos evaluados se clasifican como capaces de penetrar la barrera hematoencefálica.



Tabla 2. Datos de permeabilidad (bibliográfica y experimental) de los compuestos comerciales o bibliográficos y datos de permeabilidad experimental para los compuestos de la presente invención ensayados.

Compuesto	$P_b$ ( $10^{-6}$ cm s $^{-1}$ )	$P_e$ ( $10^{-6}$ cm s $^{-1}$ )	Predicción de la permeabilidad
Atenolol	0,8	0,2± 0,1	
Cafeína	1,3	0,8± 0,1	
Desipramina	12	8,0± 1,0	
Enoxacina	0,9	0,7± 0,2	
Hidrocortisona	1,9	0,3± 0,3	
Ofloxacino	0,8	0,2± 0,1	
Piroxicam	2,5	0,2± 0,1	
Promazina	8,8	8,5± 0,1	
Testosterona	17	17,2±0,6	
Verapamilo	16	14,7± 1,1	
<b>16</b>		7,9±1,2	SNC +
<b>17</b>		4,8± 0,6	SNC +
<b>14</b>		1,9±0,3	SNC + / -
<b>15</b>		1,3± 0,9	SNC + / -
<b>23</b>		12,4± 2,2	SNC +
<b>24</b>		18,6±1,7	SNC +
<b>27</b>		15,9±1,3	SNC +
<b>26</b>		20,1± 0,1	SNC +
<b>25</b>		12,1±3,9	SNC +
<b>13</b>		3,9±0,7	SNC +

5

#### Ejemplo 4. Estudio de toxicidad sobre el canal cardíaco hERG.

El canal de potasio hERG contribuye en la fase final del potencial de acción, llevando a la célula a su estado de reposo. Si un fármaco suprime la actividad del canal, puede producir la prolongación de la acción del canal, denominado como “síndrome de QT largo”, resultando en una arritmia ventricular fatal.

Para caracterizar el comportamiento del canal de potasio hERG en presencia de los compuestos de la presente invención, se utilizó un ensayo basado en una sonda fluorescente (FluxOR<sup>®</sup>, Life Technologies) con alta afinidad por el talio, indicador de la actividad del canal iónico de potasio. Cuando los canales de potasio se abren frente a un estímulo, el influjo de talio desde el medio externo es detectado por la sonda. La señal fluorescente es, por tanto, proporcional al número de canales de potasio abiertos en la célula. El FluxOR<sup>®</sup> se añade en forma de éster sin capacidad de emisión fluorescente, de esta manera se impide la emisión de fluorescencia fuera de la célula. Cuando entra en la

célula, las esterasas del citosol activan el FluxOR<sup>®</sup>, de manera que es capaz de unir el talio que pasa al citoplasma a través del canal hERG y de emitir fluorescencia.

5 En este ejemplo se muestran los resultados obtenidos para el compuesto 5 de la presente invención (3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina) sintetizado de acuerdo a lo indicado en el ejemplo 1 y el compuesto inhibidor dual de PDE7 y PDE4 TC3.6 (3-fenil-2,4-ditioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina).

10 En placas negras de 96 pocillos tratadas con poli-D-lisina se sembraron células HEK293 (número de depósito ATCC CRL-1573) modificadas para expresar de manera estable el canal hERG. Tras 24 horas, las placas se lavaron con tampón de ensayo (NaCl 165 mM, KCl 4,5 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, Hepes 10 mM y glucosa 10 mM, pH 7,4) y se añadieron 20 µL de FluxOR<sup>™</sup> disuelto en tampón de ensayo. Tras una hora de incubación del fluorocromo con las células a temperatura ambiente, las placas se lavaron con 50 µL de  
15 tampón de ensayo. Posteriormente se añadieron 20 µL de los compuestos a estudiar a una dilución 1:200 (2 µL de compuesto / 400 µL tampón de ensayo), por triplicado, en curvas de 12 puntos (diluciones 1:2 del compuesto en DMSO). La concentración máxima ensayada fue de 150 µM (concentración inicial de los compuestos analizados). Tras 30 minutos de incubación, las placas se leyeron en un FLIPR TETRA<sup>®</sup>, el cual añadió 5 µL de tampón  
20 estímulo (Ti<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La lectura de la fluorescencia se realizó durante 120 segundos, permitiendo analizar la cinética del canal. Como controles positivos se utilizaron 1 µM de astemizol (que presenta un CI<sub>50</sub> de aproximadamente 2,6 µM), bepridil (CI<sub>50</sub> de 1,4 µM), Haloperidol (CI<sub>50</sub> de 1,16 µM) y terfenadina (CI<sub>50</sub> de 1,2 µM), mientras que como control negativo se utilizó DMSO al 0,5 %.

25

El compuesto 5 presentó muy baja actividad, encontrándose su CI<sub>50</sub> por encima de 10 µM (> 30 µM). El compuesto TC3.6, en cambio, estimuló la apertura del canal de potasio, con una CI<sub>50</sub> (concentración necesaria para producir el 50% de la respuesta) de 5,19 µM. De estos datos se deduce que el compuesto 5 no presentó potencial cardiotoxico.

30

Ejemplo 5. Estudios farmacocinéticos en ratón: exposición en plasma y cerebro.

35 En este ejemplo se muestran los resultados de los estudios farmacocinéticos llevados a cabo en ratones para el compuesto 5 de la presente invención (3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina) sintetizado de acuerdo a lo indicado en el ejemplo 1, en comparación con el compuesto inhibidor dual de PDE7 y PDE4 TC3.6 (3-fenil-2,4-ditioxo-1,2,3,4-

tetrahydroquinazolina). En este caso se verificó que el compuesto 5 se puede cuantificar en plasma y cerebro (y, por lo tanto, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica) a unos niveles que justifican su actividad biológica.

5 En una primera etapa, el estudio se llevó a cabo mediante administración intraperitoneal de los compuestos a estudiar (compuesto 5 y TC3.6). Para este estudio se utilizaron ratones sanos C57BL/6 (de 8-12 semanas, con un peso de entre 20-35 g), que se mantuvieron a  $22 \pm 3^\circ\text{C}$  y una humedad del 40-70 %, con agua y comida ad libitum en ciclos de luz-oscuridad de 12 horas. El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las guías y aprobación del Institutional  
10 Animal Ethics Committee (IAEC). 15 ratones fueron inyectados por vía intraperitoneal con una solución del compuesto a estudiar (2% v/v DMSO en agua: Tocrisolve<sup>®</sup> (95:5)) a una dosis de 10 mg/kg. El volumen de administración fue 10 mL/kg. Se tomaron muestras de sangre (aproximadamente de 120  $\mu\text{L}$ ) del plexo retro-orbital de 3 ratones por cada punto  
15 estudiado (0, 0,25, 0,5, 1, y 2 h tras la inyección de la dosis) que se depositaron en tubos de microcentrífuga que contenían 10  $\mu\text{L}$  de  $\text{K}_2\text{EDTA}$  20 % peso/volumen como anticoagulante. El plasma se obtuvo tras la centrifugación de la sangre a 4000 rpm durante 10 min a  $4^\circ\text{C}$ , y se almacenó a  $-70^\circ\text{C}$  hasta su análisis.

Tras la extracción de sangre, los ratones de cada grupo fueron sacrificados mediante asfixia  
20 con  $\text{CO}_2$ , para obtener el cerebro. Los cerebros se lavaron en una solución fría, se secaron en papel de filtro, se pesaron y se introdujeron en tubos de polipropileno. Los cerebros se homogeneizaron con una solución tamponada de fosfato pH 7,4, de manera que el volumen total del homogeneizado fue tres veces el peso del cerebro. Las muestras se conservaron a  $-70^\circ\text{C}$  hasta su análisis.

25 El procedimiento de extracción para las muestras de plasma / homogeneizado de cerebro o estándares de calibración de plasma / cerebro dopados fue el mismo: se añadieron 100  $\mu\text{L}$  del estándar interno (imipramina, 500 ng/mL), preparado en acetonitrilo, a 25  $\mu\text{L}$  de muestra (plasma/cerebro) o estándar de calibración dopado, y se agitaron con un agitador tipo vórtex  
30 durante 5 minutos. Como blanco (control negativo), sólo se añadió acetonitrilo. Las muestras fueron centrifugadas durante 10 min a 15000 rpm (20600 g) a  $4^\circ\text{C}$ . 100  $\mu\text{L}$  de cada sobrenadante fueron transferidos a placas de 96 pocillos para su análisis mediante Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masas en Tándem (LC/MS/MS, por sus siglas en inglés). Los estándares de calibración se prepararon dopando 10  $\mu\text{L}$  del analito (compuesto  
35 a estudiar, 1 mg/mL) en 190  $\mu\text{L}$  de plasma / homogeneizado de cerebro virgen (y subsiguientes diluciones seriadas).

El estudio farmacocinético se realizó a partir de los datos tiempo-concentración que se obtuvieron para el plasma y cerebro, mediante un análisis no compartimental utilizando la versión 5.2 de WinNonlin®. Las áreas bajo la curva concentración-tiempo (AUClast and  
5 AUCinf, por sus siglas en inglés) se calcularon mediante la regla trapezoidal lineal.

En una segunda etapa, se procedió a comprobar si el compuesto 5 de la presente invención (3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina) sintetizado de acuerdo a lo indicado en el ejemplo 1 y el compuesto inhibidor dual de PDE7 y PDE4 TC3.6 (3-fenil-2,4-ditioxo-  
10 1,2,3,4-tetrahidroquinazolina) podían ser administrados por vía oral, de manera que se podían cuantificar en plasma y cerebro (y, por lo tanto, ver si eran capaces de atravesar la barrera hematoencefálica) a unos niveles que justifiquen su actividad biológica.

Para ello, se realizó un estudio farmacocinético similar al descrito para la administración intraperitoneal. La única diferencia radicó en la administración de los compuestos, que se  
15 realizó por vía oral, en una suspensión compuesta por Tween 80 0,1% volumen/volumen y carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) 0,5% peso/volumen en agua. Los compuestos se administraron a una dosis de 10 mg/kg, mediante intubación estomacal utilizando una aguja de alimentación oral de calibre 22. El volumen de administración fue de 10 mL/kg.

20 Como se puede observar en la tabla 3, tras la administración, tanto intraperitoneal como oral, la concentración del compuesto 5 en cerebro fue superior a la del TC3.6, lo que indicó que el compuesto 5 atravesó mejor la barrera hematoencefálica (ratio exposición cerebro/plasma del compuesto 5 >1, mientras que la del compuesto TC3.6 fue <1, ver tabla  
25 3). Esto supone una ventaja adicional a la hora de utilizar los compuestos de la presente invención en tratamientos de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, tales como las enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias o autoinmunes mencionadas anteriormente.

30 Las diferencias más claras entre ambos compuestos se observaron tras la administración oral, ya que administrando la misma dosis, la concentración del compuesto 5 fue superior a la del TC3.6 tanto en plasma como en cerebro. La concentración del compuesto 5 en plasma y cerebro se encontró por encima de su  $CI_{50}$  para PDE7 (13,8 y 16,4 veces, respectivamente, ver tabla 4), apoyando su actividad biológica; mientras que la de TC3.6 se  
35 encontró por debajo de su  $CI_{50}$  para PDE7 (0,83 y 0,36 veces, respectivamente, ver tabla 4).

Estos datos indican una mayor eficacia de los compuestos de la presente invención para su uso en el desarrollo de medicamentos.

5 Como se puede observar en las figuras 1 y 2, la eliminación del compuesto 5 en plasma y cerebro fue más lenta, y tras las 2 horas de la administración intraperitoneal u oral, todavía se encontraban niveles considerables en plasma y cerebro de dicho compuesto (ver figuras 1A y 2A). En cambio, el compuesto TC3.6 prácticamente había sido eliminado a las dos horas con independencia de la ruta de administración utilizada (ver figuras 1B y 2B). Estos datos demostraron el potencial de los compuestos de la presente invención de ser más  
10 eficaces a dosis menores y, por tanto, de evitar posibles efectos tóxicos incrementando el efecto terapéutico.

La comparativa de resultados referidos al compuesto 5 y al compuesto TC3.6 se resume a continuación en las tablas 3 y 4.

15 Tabla 3. Comparativa de la actividad inhibidora de PDE7 in vitro y concentración en plasma y cerebro tras la administración intraperitoneal y oral en ratones del compuesto 5 y el compuesto TC 3.6.

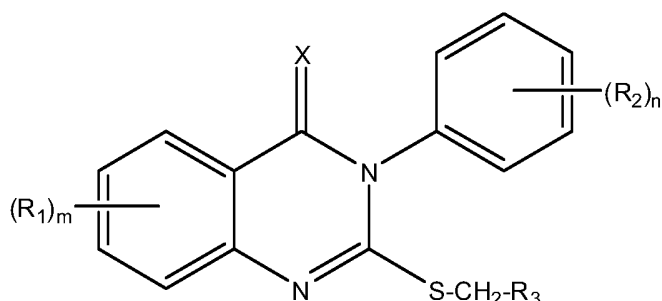
Comp.	Actividad inhibidora PDE	Administración intraperitoneal (Tmax 0,25h)			Administración oral (Tmax 0,5h)		
	PDE7A $CI_{50}$ ( $\mu$ M)	Cmax plasma ( $\mu$ M)	Cmax cerebro ( $\mu$ M)	Ratio cerebro / plasma	Cmax plasma ( $\mu$ M)	Cmax cerebro ( $\mu$ M)	Ratio cerebro / plasma
5	0,1	2,31	5,65	2,45	1,38	1,64	1,19
TC3.6	1,04	6,79	3,46	0,51	0,86	0,37	0,43

20 Tabla 4. Comparativa de los ratios Cmax/ $CI_{50}$  PDE7 de los compuestos 5 y TC3.6 tras su administración intraperitoneal u oral en ratones.

Comp.	Administración intraperitoneal Ratio Cmax/ $CI_{50}$ PDE7		Administración oral Ratio Cmax/ $CI_{50}$ PDE7	
	Plasma	Cerebro	Plasma	Cerebro
5	23,1	56,5	13,8	16,4
TC3.6	6,53	3,33	0,83	0,36

## REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

- 5 donde m se selecciona de entre 0 a 4 y n se selecciona de entre 0 a 5,  
 X se selecciona de entre S u O,  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir o halógeno y,  
 R<sub>3</sub> se selecciona de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir,  
 10 o sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7.
- 15 2. Uso, según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha enfermedad es inflamatoria, neurodegenerativa, neurológica, psiquiátrica y/o autoinmune.
3. Uso, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque X es O.
- 20 4. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque m es 0.
5. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque m es 1.
6. Uso, según la reivindicación 5, caracterizado porque R<sub>1</sub> se encuentra en la posición 8 del  
 25 anillo de quinazolina.
7. Uso, según la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
8. Uso, según la reivindicación 7, caracterizado porque R<sub>1</sub> es metilo.

9. Uso, según la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque  $R_1$  es halógeno.
10. Uso, según la reivindicación 9, caracterizado porque  $R_1$  es cloro.
- 5 11. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque  $n$  es 0.
12. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque  $n$  es 1.
- 10 13. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque  $n$  es 2.
14. Uso, según la reivindicación 12, caracterizado porque  $R_2$  se encuentra en la posición 2 del anillo de fenilo.
- 15 15. Uso, según la reivindicación 13, caracterizado porque  $R_2$  se encuentra en las posiciones 2 y 6 del anillo de fenilo.
16. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, caracterizado porque  $R_2$  es halógeno.
- 20 17. Uso, según la reivindicación 16, caracterizado porque  $R_2$  se selecciona de entre flúor y bromo.
18. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, caracterizado porque  $R_2$  es alquilo  $C_1-C_4$ .
- 25 19. Uso, según la reivindicación 18, caracterizado porque  $R_2$  es metilo.
20. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque  $R_3$  es arilo.
- 30 21. Uso, según la reivindicación 20, caracterizado porque  $R_3$  se selecciona de entre fenilo o 2-naftilo.
22. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque  $R_3$  es alquilo  $C_1-C_4$ .
- 35

23. Uso, según la reivindicación 22, caracterizado porque  $R_3$  se selecciona de entre metilo o terc-butilo.

24. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque  $R_3$  es  
5 cicloalquilo  $C_3-C_6$ .

25. Uso, según la reivindicación 24, caracterizado porque  $R_3$  se selecciona de entre ciclopropilo o ciclohexilo.

10 26. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque  $R_3$  es heteroarilo.

27. Uso, según la reivindicación 26, caracterizado porque  $R_3$  se selecciona de entre 2-piridinil, 3-piridinil ó 4-piridinil.

15

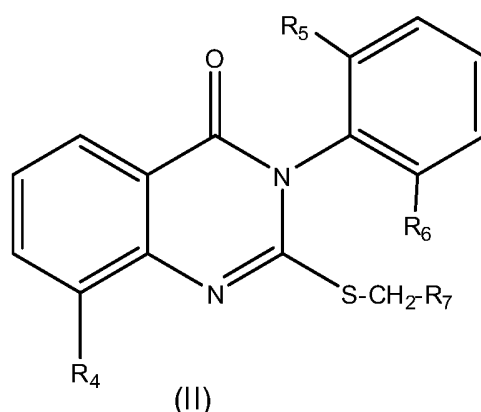
28. Uso, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre:

- 2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 20 ▪ 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclopropilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 25 ▪ 2-Ciclopropilmetiltio-3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 2-Eiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 2-Eiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 2-etiltio-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 30 ▪ 2-Benciltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 3-Fenil-2-(2-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 3-Fenil-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 8-Cloro-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 35 ▪ 3-Fenil-2-(4-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 3-Fenil-2-(2-naftilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina



29. Uso, según la reivindicación 28, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina.

5 30. Uso, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II):



10 donde  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir o halógeno y

$R_7$  se selecciona de entre cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  sustituido o sin sustituir, alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir o 3-piridinil, con la condición de que cuando  $R_7$  es metilo o 3-piridinil,  $R_5$  o  $R_6$  no son hidrógeno,

o sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

15

31. Uso, según la reivindicación 30, caracterizado porque  $R_4$  se selecciona de entre metilo o cloro.

20 32. Uso, según la reivindicación 30 ó 31, caracterizado porque  $R_5$  se selecciona de entre metilo, flúor o bromo.

33. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, caracterizado porque  $R_6$  es flúor.

25 34. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, caracterizado porque  $R_7$  se selecciona de entre ciclohexilo o ciclopropilo.

35. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, caracterizado porque  $R_7$  se selecciona de entre metilo o terc-butilo.

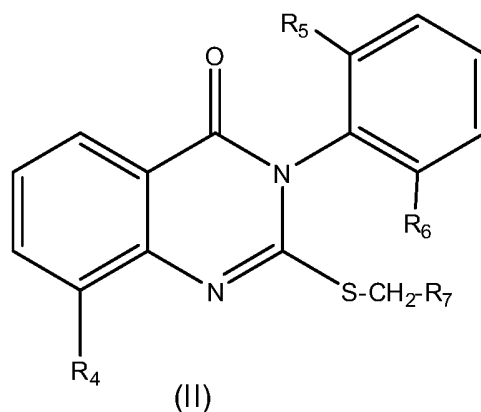
36. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, caracterizado porque  $R_7$  es 3-piridinil.

5 37. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, caracterizado porque la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad inflamatoria o autoinmune seleccionada de entre enfermedad inflamatoria intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis, encefalomielitis y patologías inflamatorias que afectan al sistema nervioso central  
 10 (esclerosis múltiple) o periférico, miositis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades infecciosas que cursan con inflamación o combinaciones de las mismas.

38. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, caracterizado porque la  
 15 enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad neurodegenerativa o neurológica seleccionada de entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefálico, distonías, síndrome de Tourette, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, epilepsia o combinaciones de las mismas.

20 39. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, caracterizado porque la enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 7 es una enfermedad psiquiátrica seleccionada de entre trastornos psicóticos, esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, déficit de atención o combinaciones de las mismas.

25 40. Compuesto de fórmula (II):



donde  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir o halógeno y

$R_7$  se selecciona de entre cicloalquilo  $C_3-C_6$  sustituido o sin sustituir, alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir o 3-piridinil, con la condición de que cuando  $R_7$  es metilo o 3-piridinil,  $R_5$  o  $R_6$

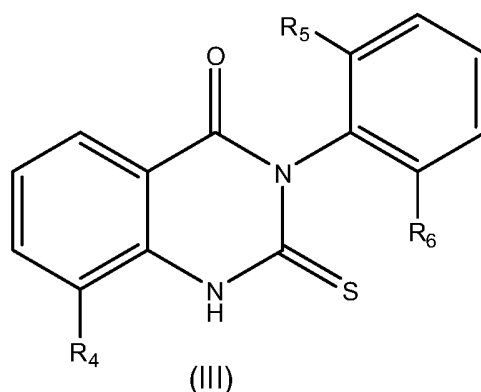
5 no son hidrógeno,

o sus isómeros, sales, derivados, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) se selecciona de entre:

- 2-Ciclohexilmetiltio-3-fenil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclohexilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 10 • 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 3-(2,6-Difluorofenil)-8-metil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 8-Cloro-3-fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 3-(2-Metilfenil)-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 3-(2-Bromofenil)-2-ciclopropilmetiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 15 • 2-Ciclopropilmetiltio-3-(2,6-difluorofenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 2-Etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 8-Cloro-2-etiltio-3-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 2-etiltio-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 8-Cloro-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina
- 20 • 3-(2-Metilfenil)-2-(3-piridilmetiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina

41. Compuesto, según la reivindicación 40, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) es 3-Fenil-2-neopentiltio-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina.

25 42. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 40 que comprende la adición de un agente de alquilación de fórmula  $Z-CH_2R_7$  a un compuesto de fórmula (III):

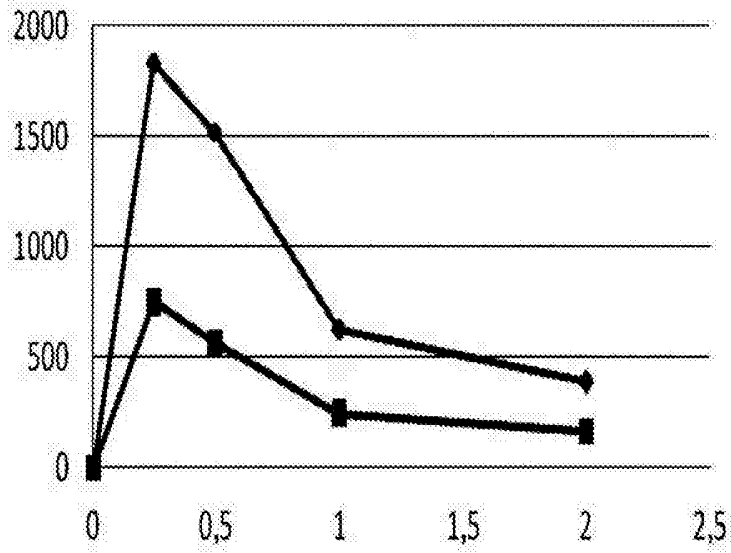


donde Z es un halogenuro seleccionado de entre fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir o halógeno y

R<sub>7</sub> se selecciona de entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido

5 o sin sustituir o 3-piridinil,

**A**



**B**

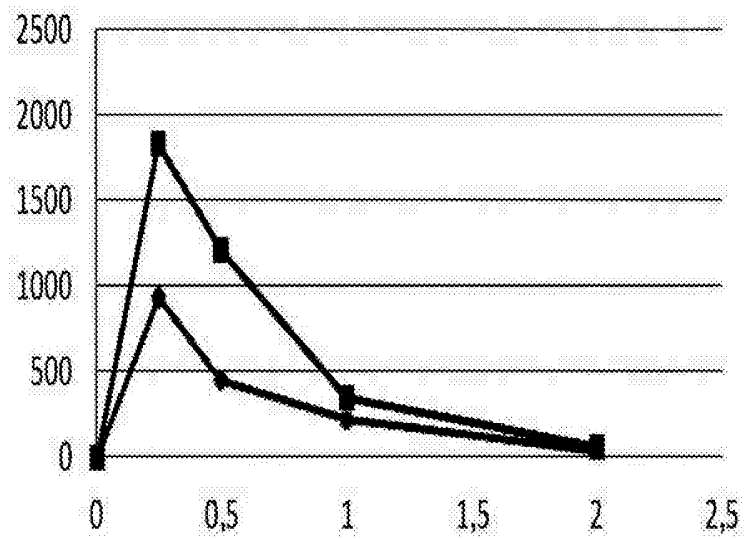
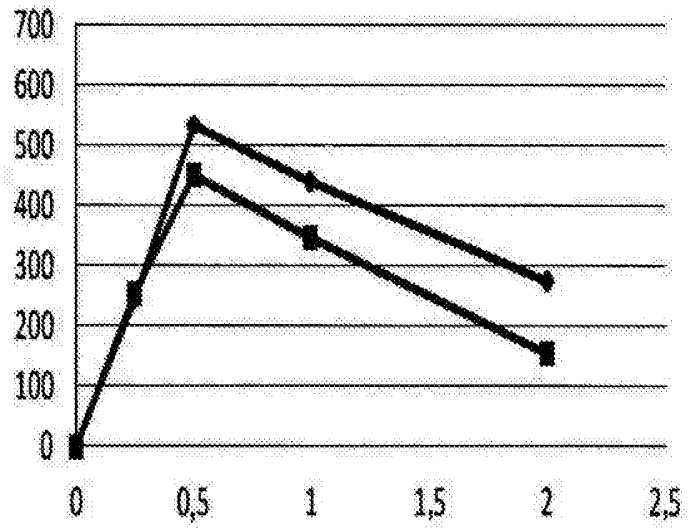


Figura 1

**A**



**B**

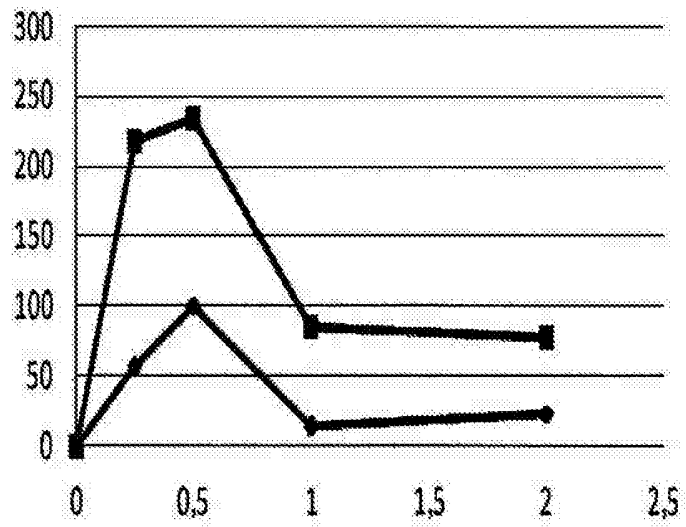


Figura 2



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201530720

22 Fecha de presentación de la solicitud: 22.05.2015

32 Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl. : **A61K31/517** (2006.01)  
**C07D239/91** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	REDONDO MIRIAM et al. Unraveling phosphodiesterase surfaces. Identification of phosphodiesterase 7 allosteric modulation cavities. EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 20131022 EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR 22.10.2013 VOL: 70 Págs: 781-788 ISSN 0223-5234 Doi: doi:10.1016/j.ejmech.2013.10.035, Milardi Danilo; Pappalardo Matteo, figura 1, compuesto 1; figura 6, compuestos 12 y 13; tabla 3, compuestos 8, 9, 10 y 11.	1-23,28-32, 34,36-38
X	ES 2308916 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION et al.) 01.12.2008, figura 2.	1-10,12-19,28-32, 34,36,38,47
X	RAO R P et al. SYNTHESIS AND ANTI TUBERCULAR ACTIVITY OF SOME 2-ARYLTHIO-3-ARYL-4(3H)-QUINAZOLONES. Indian Journal of Chemistry Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 1978 VOL: 16 No: 11 Págs: 1023-1025 ISSN 0376-4699, tabla 1, compuestos 1-10, 29-38.	39,41-44,46
X	JUNGHAEDEL JAN et al. Circular dichroism of axially chiral methaqualone, 3-aryl-2-mercapto- and 3-aryl-2-alkylthio-4(3H)-quinazolinones: Conformational dependence of CD and assignment of absolute configuration. Chirality 1998 VOL: 10 No: 3 Págs: 253-261 ISSN 0899-0042, tabla 2.	39,41-44,46

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
20.08.2015

Examinador  
H. Aylagas Cancio

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI, EMBASE, MEDLINE, NPL, XPESP,BIOSIS, REGISTRY, HCAPLUS



Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 20.08.2015

#### Declaración

##### **Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones	5-10,12-19, 24-27, 29-36, 38, 40, 45.	<b>SI</b>
Reivindicaciones	1-4, 11, 20-23, 28, 37, 39, 41-44, 46.	<b>NO</b>

##### **Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)**

Reivindicaciones	24-27, 33, 35, 40, 45.	<b>SI</b>
Reivindicaciones	1-23, 28-32, 34, 36-39, 41-44, 46	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

#### **Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	REDONDO MIRIAM et al. Unraveling phosphodiesterase surfaces. Identification of phosphodiesterase 7 allosteric modulation cavities. EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 20131022 EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR 22.10.2013 VOL: 70 Págs: 781-788 ISSN 0223-5234 Doi: doi:10.1016/j.ejmech.2013.10.035, Milardi Danilo; Pappalardo Matteo, figura 1, compuesto 1; figura 6, compuestos 12 y 13; tabla 3, compuestos 8, 9, 10 y 11.	22.10.2013
D02	ES 2308916 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION et al.)	01.12.2008
D03	RAO R P et al. SYNTHESIS AND ANTI TUBERCULAR ACTIVITY OF SOME 2-ALKYLTHIO-3-ARYL-4(3H)-QUINAZOLONES. Indian Journal of Chemistry Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 1978 VOL: 16 No: 11 Págs: 1023-1025 ISSN 0376-4699, tabla 1, compuestos 1-10, 29-38.	30.11.1977
D04	JUNGHAENEL JAN et al. Circular dichroism of axially chiral methaqualone, 3-aryl-2-mercapto- and 3-aryl-2-alkylthio-4(3H)-quinazolinones: Conformational dependence of CD and assignment of absolute configuration. Chirality 1998 VOL: 10 No: 3 Págs: 253-261 ISSN 0899-0042, tabla 2.	30.11.1997

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud se refiere al uso de una composición que comprende un compuesto de fórmula I (quinazolinonas S-sustituidas), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima fosfodiesterasa 7 tales como enfermedades inflamatorias o autoinmunes, neurodegenerativas o psiquiátricas. Así mismo se reivindican compuestos de fórmula II.

El documento D1 describe compuestos inhibidores de la fosfodiesterasa 7 (PDE7). Los compuestos 12 y 13 de la figura 6 de la página 787 que tienen un radical etilo o bencilo sustituido en el azufre entran dentro del ámbito de los compuestos referidos en la presente solicitud, con lo que las reivindicaciones de uso 1-4, 11, 20-23, 28 y 37 carecen de novedad y de actividad inventiva. El compuesto 1 de la figura 1 y los compuestos 8, 9, 10 y 11 de la tabla 3 presentan un grupo metilo unido al azufre y el fenilo sustituido siendo el compuesto más cercano de la presente solicitud el que tiene el radical etilo unido al azufre (ver el compuesto 10º de la reivindicación 28). En la figura 2 del documento D2, se describen compuestos con el radical metilo unido al azufre y el fenilo sustituido por halógenos, se refieren como compuestos inhibidores duales de las enzimas PDE7 y PDE4 y útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. En el ejemplo 4 se recogen los procedimientos generales de obtención de dichos compuestos.

Por lo tanto, a la vista de los documentos D1 y D2, se considera que las reivindicaciones 5-10, 12-19, 28-32, 34, 36, 38 y 47 si bien tienen novedad, carecen de actividad inventiva, ya que siendo la actividad farmacéutica la misma no existe una ventaja técnica asociada a la sustitución en el azufre de un grupo metilo por etilo.

Los documentos D3 y D4 se refieren a compuestos 3-aryl-2-alkylthio-quinazolinonas. Los compuestos 1-10 y 29-38 referidos en la tabla 1 del documento D3 y en la tabla 2 del documento D4 afectan a las reivindicaciones 39, 41-44 y 46. Dichas reivindicaciones carecen de novedad y de actividad inventiva.

En consecuencia, a la vista de los documentos D1-D4, las reivindicaciones 1-4, 11, 20-23, 28, 37, 39, 41-44 y 46 carecen de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.

Y a la vista de los documentos D1 y D2, las reivindicaciones 5-10, 12-19, 28-32, 34, 36, 38 y 47 carecen de actividad inventiva según el artículo 8.1 de la L.P.

Las reivindicaciones 24-27, 33, 35, 40 y 45 presentan novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 L.P.